

KLİNİK ARAŞTIRMA**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:
Tek Merkez Deneyimi ¹**

EVALUATION OF THE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS:
Single Center Experience

Gölsüm Akgün ÇAĞLIYAN
Nilüfer ASLANKARASOY
Oktay BİLGİR

ÖZET

Amaç: İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde izlenen 56 hastanın demografik verileri, tedavi endikasyonları, tedavi yanıtları ve sağkalım analizlerinin yapmak.

Gereç ve Yöntem: Kronik lenfositik lösemi tanısıyla izlenen 56 olgunun verileri geriye dönük incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda, hastalarımızın 24'ü (%42.9) kadın, 32'si (%57.1) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 65 bulundu. 23 hasta tedavi alırken, 33 hasta izlendi. 5 hasta klorambusil, 5 hasta siklofosfamid-fludarabin, 13 hasta rituksimab-siklofosfamid-fludarabin tedavisi aldı. Çalışma sonunda, ortalama sağkalım süresi 120 ay olarak bulundu. Çalışma boyunca 2 hasta hastalık dışı, 4 hasta hastalıkla ilgili nedenlerden kaybedildi.

Sonuç: Çalışmamızda toplam sağkalım süresinin literatürdekilerden daha kısa olması, hastaların daha ileri evrelerde başvurmasına bağlandı.

Anahtar Sözcükler: Kronik Lenfositik Lösemi, Tedavi, Prognoz.

SUMMARY

Aim: To evaluate demographic features, treatment indications, respond to the treatment of 56 chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients observed at our department of Hematology, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital.

Material and Method: Data of 56 CLL patients were evaluated retrospectively.

Findings: Twenty four patients (%42.9) were female, and 32 patients (%57.1) were male. The average age of the patients was 65 years old. While 23 patients recieved treatment, 33 patients were observed only. Five patients were treated by chlorambusil, 5 patient by cyclophosphamid-fludarabine therapy, and 13 patients were treated by rituximab-cyclophosphamid-

Hematoloji Kliniği

(Uz. Dr. G. Akgün Çağlıyan, Doç. Dr. O. Bilgir)

İç Hastahkları Kliniği

(Dr. N. Aslankarasoy)

İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, İZMİR

Yazışma: Uz. Dr. Gölsüm Akgün ÇAĞLIYAN

fludarabine therapy. The median survival was 120 months. Four patients died because of CLL, and 2 patients died due to the other reasons.

Conclusion: Relatively shorter survival in our study may be explained by the high rate of advanced stages on admission in our series.

Key words: Chemotherapy, Chronic Lymphocytic Leukemia, Prognosis.

GİRİŞ

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), olgun görünümlü neoplastik B lenfositlerin periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü, dalak ve karaciğer gibi lenfoid bileşimi olan dokularda artışı ile karakterize, batı ülkelerinde erişkin dönemde en sık karşılaşılan lösemi türüdür. Tanı için çevresel kandaki monoklonal B-lenfosit sayısının mm^3 'te 5000'in üzerinde olması ve bu lenfositlerin akım sitometrisinde KLL için özgün imüno-fenotipik özellik taşıması gerekmektedir. Karakteristik imüno-fenotip, CD5, CD19, CD23 bulundururken, CD20, yüzey immunoglobulin, CD79b, FMC7 çok az bulundururlar (1).

KLL'de tanıda hemogram, periferik yayma, periferik kandan akım sitometrik inceleme gereklidir. Diğer lösemilerden farklı olarak, KLL ile açıklanamayan sitopeniler olmadıkça kemik iliği incelemesi gerekli görülmemektedir.

Kronik lenfositik lösemi olgularında beklenen ortalama yaşam süresi 10 yıl civarındadır. Tanı sırasında hastaların üçte birisinde tedavi gereksinimi vardır, üçte birinde progresyon gelişir ve tedavi gereksinimi zamanla ortaya çıkar, üçte birinde ise hiçbir zaman tedavi gerekmez. Bugün için KLL'de kullanılan güncel iki farklı evreleme sistemi mevcuttur. Bunlar Rai ve Binet evreleme sistemleridir ve her iki evreleme sisteminde bazı eksik tarafları mevcuttur. Herhangi bir evrede bulunan hastaların progresif ya da yavaş gidişli olacağıın ayırımı yapılamamaktadır. Ayrıca bu evreleme sistemlerinde sitopenilerin nedenleri üzerinde durulmamaktadır. Örneğin imünsitopeniler ayrı bir kategoride değerlendirilmemektedir. Rai ve Binet evreleme sistemleri bir dönem birbirlerine entegre edilerek kullanılmak istenmiş ise de bu yöntem de geniş kullanım alanı kazanmamıştır. Bunun dışında çoğu klinik farklı evreleme sistemleri de önerilmiş olmasına rağmen bunlar da taraftar bulamamıştır. Evreleme sistemleri yanında KLL'de prognozu belirlemeye yönelik pek çok çalışma vardır. Evre dışında prognoz açısından önemi gösterilmiş bağımsız parametreler arasında lenfosit sayısı, kemik iliği tutulum düzeyi, periferik kandaki atipik lenfosit oranı ve lenfosit sayısının iki

katına çıkış süresi (LDT) yanında LDH, beta-2 mikroglobulin, timidin kinaz, sCD23 ve sCD44, sitogenetik değişiklikler, IgVH mutasyon durumu, CD38 ekspresyon oranı, ZAP70 ekspresyonu sayılabilir (2,3).

Bu çalışmada İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takip edilen KLL hastalarının geriye dönük demografik verilerini, klinik ve prognostik faktör özelliklerini ortaya koymayı, tedaviye yanıt ve genel sağkalım oranlarını değerlendirmeyi ve tek merkez deneyimi olarak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takip ve tedavisi yapılan 56 KLL hastası geriye dönük incelendi. KLL hastalarının tanı anındaki öykü, fizik muayene bulguları, periferik yayması, imüno-fenotipleme belirteçleri değerlendirildi. Klinik ve hematolojik hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyeti, fizik muayene bulguları (lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali), laboratuvar bulguları (hemoglobin, lökosit sayımı, platelet sayımı, serum immunoglobulin düzeyleri, kemik iliği biyopsi bulguları ve imüno-fenotipleme sonuçları (CD5, CD19, CD20, CD23) hasta dosyalarından kaydedildi. Rai ve Binet evreleme sistemi kullanılarak evrelendirildi. Bu çalışma hastaların demografik verilerinin ve tedavi yanıtlarının inceleneceği çok parametrik geriye dönük bir sağkalım çalışması olarak planlandı. KLL tanısı ve tedaviye yanıt kriterlerini değerlendirmesinde, Ulusal Kanser Enstitüsü KLL Çalışma Grubu tarafından 1996'da yayınlanmış ve 2008'de Uluslararası KLL Çalışmayı tarafından güncellenen KLL tanı ve tedavi rehberi kullanıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesi amacıyla SPSS 16,0 yazılımı kullanıldı. Nominal ve ordinal değişkenler arasındaki farkların ortaya konması için ki-kare testi, bağımsız değişkenler arasındaki farkların incelenmesi amacıyla Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri ve normal

dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin değerlendirilmesi için student-t testleri kullanıldı. Genel ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi için Kaplan-Meier ve Cox regresyon testleri kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 56 hastanın 32'si (%57.1) erkek, 24'ü (%42.9) kadındı. Hastaların yaşları 44-88 arasında olup yaş ortalaması 65 olarak saptandı. Hastaların 34'ü (%64.7) 65 yaş üstü saptanmıştır. 14 hastada (%25) tanı anında sistemik semptom saptanırken, 42 hastada (%75) saptanmadı. 22 hastada (%39.3) splenomegali saptanırken, 34 hastanın (%60.7) dalak boyutu normal idi. Ayrıca 54 hastanın 13'ünde (%23.2) hepatomegali saptandı, 41 hastada (%73.2) ise hepatomegali saptanmadı.

Hastaların tanı anındaki hemogram değerleri 4-16 mg/dl ve ortalama değeri 11.3 mg/dl idi. Beyaz küre sayısı $13.234-643.000/mm^3$, ortalama değeri $59.200/mm^3$ saptandı. Trombosit değerleri $24.000-330.000/mm^3$, ortalama trombosit değeri $170.000/mm^3$ saptandı. Lenfosit sayısı $9000-264000/mm^3$ arasında, ortalama değer $31.824/mm^3$ ve lenfosit yüzdesi ortalama değer %72.6 saptandı. LDH değerine bakıldığında 17 hastanın (%30) LDH değerinin yüksek olduğu görüldü. 56 hastadan yalnızca iki hastada sekonder malinite tespit edildi. Bir hastada kolon kanseri, bir hastada ise mesane kanseri vardı. 44 hastada (%78.5) hastada periferik kandan akım sitometrik inceleme yapıldı.

Tablo 1. KLL hastalarının laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değerleri	S	En az	En çok	Ort.	Standart sapma
Hemoglobin (g/dl)	56	4,00	16,00	11,3073	2,51226
Lenfosit (mm ³)	56	9000	264000	31824	3,160
Trombosit (mm ³)	56	24000	330000	170000	2145,98
LDH (U/L)	56	111	1122	245,41	179,22274

Tablo 2. KLL hastalarının akım sitometrik sonuçları (S= 44)

İmunbelirteçler	Pozitiflik oranı(ortalama)
CD19	%87
CD20	%87
CD22	%78
CD23	%80
CD5	%83

Kemik iliği biyopsisi yalnızca 36 hastaya (%64.2) yapıldı ve lenfosit yüzdesi %86 olarak saptandı. 17p delesyonu tüm KLL tanılı hastalarda çalışıldı, yalnızca 2 olguda pozitiflik bulundu. 53 hastanın (%96.4) 17p delesyonu negatifti.

Tanı esnasında Rai evrelemesine göre 5 hasta (%8.9) evre 0, 19 hasta (%33.8) evre 1, 11 hasta (%19.6) evre 2, 16 hasta (%28.6) evre 3 ve 5 hasta (%8.9) evre 4 idi. Binet evrelemesine göre ise 22 hasta (%39.2) evre A, 14 hasta (%25) evre B, 20 hasta (%35.7) ise evre C grubunda olduğu görüldü. İzlem süresince 33 hasta (%58.9) hiç tedavi almazken, 23 hasta (%41.1) tedavi aldı. Tedavi verilen hastalardan 5'ine (%8.9) yalnızca klorambusil tedavisi uygulandı. 5 hastaya (%8.9) siklofosfamid-fludarabin (CF) uygulandı. 13 hastaya (%23.2) ise rituksimab-siklofosfamid-fludarabin (RCF) tedavisi uygulandı. Tedavi edilen 23 hastanın 10'unda (%17.8) sistemik semptom ve lenfadenopatilerde artış, 6 hastada (%10.7) lenfosit ikileme zamanında kısılma, 7 hastada (%12.5) ise gelişen sitopeniler nedeniyle ek tedaviye başlandığı görüldü. Tedavi verilen hastalardan 2 hastada (%3.6) 17p delesyonu saptandı, bir hastada 2 kür CF, diğer hastada 4 kür CF tedavisi sonrası endikasyon dışı alemtuzumab için başvuruda bulunuldu. Hastaların ikisi de alemtuzumab tedavisi uygulanamadan nötropenik dönemde gelişen sepsis nedeniyle kaybedildi. RCF tedavisi uygulanan 13 olgudan tümünde tam gerileme izlendi. Bu hastaların tedavisiz izlemi devam etmektedir. CF tedavisi uygulanan 5 hastadan 3'ü kaybedildi. Bunlardan 2'si tedaviye yanıtız kaldı, diğer hasta ise remisyona rağmen gelişen sepsisle kaybedildi. İlk iki hasta halen tam remisyonda ve tedavisiz izlemededir. Klorambusil tedavisi verilen 5 olgunun 4'ünde kısmi remisyon sağlandı. 1 hasta tedavi sırasında sitopeni ve ardından gelişen sepsis nedeniyle kaybedildi.

Tablo 3. KLL tanılı hastaların aldığı tedaviler

Tedavi	Hasta Sayısı	Yüzde (%) oranı
Tedavisiz izlenenler	33	58.9
Klorambusil	5	8.9
CF	5	8.9
R-CF	13	23.2
Total	56	100,0

Tedavi gerektirmeyen grupta 2 hasta (%3.57), tedavi gerektiren grupta 4 hasta (%7.51) hasta toplam 6 (%10.7) hasta hayatını kaybetti. Tedavi alamayan hastalardan biri koroner arter hastalığı, biri ise kalp yet-

mezliğine bağlı KLL dışı nedenlerden kaybedildi. Tedavi alan hastalardan 3'ü, kemoterapi sonrası nütropenik dönemde gelişen sepsis nedeniyle hastanede yatış sırasında kaybedildi. 1 hasta ise hipogamaglobulinemi nedeniyle intravenöz imunglobulin (IVIG) tedavisi verildikten sonra gelişen 3-4. derece graft versus host hastalığı nedeniyle kaybedildi. řu an tedavi verilen 23 hastanın 19'u ve tedavi verilmeyen 33 hastanın 31'i yaşamaktadır. Toplam 56 hastanın 50'si (%89.2) yaşamaktadır.

Tedavi durumunu dikkate almadan ortalama genel sağ kalım süresi 2 ay ile 132 ay arasında ortalama olarak 120 ay bulundu. Tedavi alan grupta sağkalım 2 ay ile 124 ay arasında ortalama 116 ay, tedavi almayan grupta ise 8 ay ile 144 ay arasında ortalama 124 ay olarak bulundu. Tedavi alan grup ile almayan grup arasında istatistiksel fark anlamsız idi ($p>0.05$).

TARTIşMA

En sık lösemi tipi olan KLL genellikle B (%95) hücre immunfenotipinde lenfositlerin monoklonal birikimi ile karakterize bir neoplazidir ve insidansı yaş ile artar. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2 kat fazla gözlenir. KLL hastalığının sebebi belli değildir ancak KLL gelişiminde genetik faktörlerin katkısı olduğu gösterilmiştir (4,5).

KLL aşırı derecede değişken bir seyre sahip heterojen bir hastalıktır. Tanıdan sonraki sağkalım aylar ile yıllar arasında değişiklik gösterebilir. Hastalığın patogenezi zamanla daha iyi anlaşıldıkça, farklı prognostik alt grupları tanımlayan moleküler belirteçler ortaya konmaya ve klinik seyri öngörebilen stratejiler geliştirilmektedir. KLL'de prognozu belirleyen faktörler önceleri klinik parametrelere dayanmaktayken geçen birkaç yılda IgVH, CD38, ZAP-70 ve sitogenetik gibi birçok biyolojik işaretleyiciler tanımlandı. Bu yöntemler henüz klinik kullanıma girmemiştir.

KLL'de prognozu belirlemede klinik evreleme sistemi temel alınmakta ve klinik evrelemeyi saptamada sadece fizik muayene ve periferik yayma gerekmektedir. Düşük riskli hastalarda (Rai 0, Binet A) yaşam süreleri 10 yılı aşarken, orta riskli hastalarda (Rai 1-2, Binet B) 5-7 yıl, yüksek riskli hastalarda 3-4 yıldan kısadır. Klinik evreleme sisteminin bazı kısıtlamaları vardır; şöyle ki, günümüzde hastaların % 80 kadarı erken klinik evrede tanı almaktadır ve özellikle bu hasta grubunda hastalığın saldırganca veya iyi seyredeceği ön görülememektedir (6,7).

Çalışmamızda Rai evrelemesine göre 5 hasta (%8.9) evre 0, 19 hasta (%33.8) evre 1, 11 hasta (%19.6) evre

2, 16 hasta (%28.6) evre 3 ve 5 hasta (%8.9) evre 4 grubunda idi. Hastaların evrelerine göre değerlendirme yapıldığında Rai ve ark yaptığı çalışmada düşük risk grubunda %31, orta risk grubunda %61 ve yüksek risk grubunda ise %8 hasta bulunmaktadır (6). Binet evrelemesine göre ise 22 hasta (%39.2) evre A, 14 hasta (%25) evre B, 20 hasta (%35.7) ise evre C grubunda olduğu görüldü. Binet ve ark. yaptığı çalışmada ise evre A %55, evre B %30, evre C %15 olarak saptanmıştır (8). Çalışmamızdaki hastaların evrelerinin literatür verilerine göre daha ileri evrede olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda mutlak lenfosit değerleri ortalaması 31.824/ml bulunmuştur. Dokuz Eylül Üniversitesi'nin yaptığı çalışmada lenfosit sayısı ortalaması bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir (9). Oscier ve ark. yaptığı bir çalışmada İngiltere'de KLL hastalarının ilk tanı anında ortalama lenfosit sayısının <20,000/ml olduğu bulunmuştur (10). Çalışmamızdaki lenfosit değerlerinin daha yüksek olması, yalnızca yüksek lenfosit sayısı olan hastaların yönlendirilmesi ile ilişkili olabilir. Lenfosit sayısının yüksek olmasının sağkalımı olumsuz etkilediği bilinmektedir (11).

56 hastanın 17'sinde (%30) LDH yüksekliği saptandı. LDH yüksekliğinin nispeten az olmasının, KLL'nin yavaş ilerleyen bir hastalık olmasına ve hücrelerin çoğunun G₀ fazında beklemesine bağlı olduğu düşünüldü. LDH değerleri yüksek olan hastalarda hastalığın daha kötü gidişli olduğu bilinmektedir.

Tedavi gerektirmeyen grupta 2 hasta (%3.57), tedavi gerektiren grupta 4 hasta (%7.51) hasta, toplam 6 (%10.7) hasta hayatını kaybetti. Tedavi alamayan hastalardan 2 hastanın da KLL dışı nedenlerden kaybedilmiş olması KLL de hastalık evresi dışında yaş ve eşlik eden hastalıkların da sağkalımda etkili olduğunu düşündürmektedir.

Tedavi gören hastalardan 3'ü, kemoterapi sonrası nütropenik dönemde gelişen sepsis nedeniyle hastanede yatış sırasında kaybedildi. Bir hasta ise hipogamaglobulinemi nedeniyle IVIG tedavisi verildikten sonra gelişen 3-4. ncü derece graft versus host hastalığı nedeniyle kaybedilmiştir. Bu durum özellikle yaşlı KLL hastalarında fludarabin ve siklofosfamid bazlı rejimlerde nütropeni ve sitopeniler açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. řu an tedavi verilen 23 hastanın 19'u ve tedavi verilmeyen 33 hastanın 31'i yaşamaktadır. Toplam 56 hastanın 50'si (%89.2) yaşamaktadır.

Klorambusil bazlı tedavilerde kısmi gerileme oranları % 36-50 arasında değişmektedir (12,13). Beş hastamıza klorambusil uygulamış ve 4'ü hala kısmi remisyona izlenmiştir. RCF tedavisi alan 13 olgumuzda ise tam remisyona izlendi. RCF tedavisi ile tam remisyona oranları Hallek M ve ark.'nın çalışmasında yaklaşık %95'dir. Yine de birinci basamak tedavide RCF alanlarda tam remisyona oranı 70 yaş üstü olgularda %60-70 civarındadır. Olgularımızda RCF yanıtının iyi olması, nispeten genel durumu daha iyi ve ek hastalığı bulunmayan olgulara bu tedaviyi uygulamamızdan kaynaklanabilir. Alemtuzumab'ın klorambusil ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 65 yaş üstü olgularda toplam yanıtlar alemtuzumab kolunda daha iyi olmasına karşılık (%76'a karşın % 56), progresyonsuz sağkalım farksız bulunmuştur. Son yıllarda KLL hücre biyolojisi konusunda yeni bilgiler ışığında ortaya çıkan, çoğu hedefe yönelik, tedavi ajanları bulunmaktadır. Bir bruto kinaz inhibitörü olan ibrutinib 17 p delesyon pozitif ve yanıtsız /yinelemiş hasta grubunda etkili olduğu gösterilen bir ajan olarak dikkat çekicidir. Bu hastalarda tedaviye yanıt oranları %50-71 oranındadır (14,15). 17 p delesyonu pozitif olan 2 olgumuz bu tedavileri alamadan kaybedilmiştir.

Çalışmamızda tedavi durumunu dikkate almadan ortalama genel sağ kalım süresi 2 ay ile 132 ay arasında ortalama olarak 120 ay bulundu. Tedavi alan grupta sağkalım 2 ay ile 124 ay arasında ortalama 116 ay olarak, tedavi almayan grupta ise 8 ay ile 144 ay arasında ortalama 124 ay olarak bulundu. Tedavi alan grup ile almayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Çalışmada toplam sağkalım süresinin daha kısa olması, hastaların daha ileri evrelerde olmasına ve başvuruların yakınmalar başladığında yapılmasına bağlıdır.

Türkiye'de KLL tedavi sonuçlarına dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sonuçlarımız, Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla hemen hemen benzerdir. Yurt dışı verileriyle çalışmamızın farkı ise, KLL hastalarının daha geç evrede ve hastalık semptomatik hale gelince hematoloji merkezlerine başvurması nedeniyle. Hastaların hematologlarca daha erken görülmesi ve düzenli kayıtlarının oluşturulması ile daha iyi sonuçlar elde edeceğimizi düşünmekteyiz.

KLL'li hastalıkların tanı anında mutlaka evrelemeleri yapılmalıdır. Hastaların evreleri yanında, yaş, hastalıkla ilgili belirtiler (ateş, halsizlik, kilo kaybı), performans durumu, eşlik eden komorbid durumlar, lenfosit progresyon zamanı, gelişen sitopeniler açısından yakından izlenmeli ve tedavi kararı bu şekilde değer-

lendirilmelidir. Daha önceden de bahsettiğimiz gibi mevcut evreleme sistemleri tedavi planını oluşturmak için yeterli prognostik göstergeleri sağlamamaktadır. Çoğunluğu yaşlı olan KLL hastalarında bu nedenle kılavuzlar ışığında hasta bazlı tedavilerin ön planda olması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca gelişmiş sitogenetik analizlerin ve prognostik belirteçlerin tanı anında kullanılabilmesi sonucu, KLL tedavi ve takibinin daha iyi yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız, KLL'li hastalarda tedavinin kılavuzlar eşliğinde olmakla birlikte hasta bazlı, yani her hastanın kendi özelliklerine göre planlanması gerektiğini vurgulayan bir çalışmadır. Ülkemizdeki KLL verilerine katkıda bulunması yönünden de anlamlıdır. Ayrıca ülkemizdeki hastaların geç yakalanması ortalama yaşam süresini kısalttığı için hastaların daha erken fark edilip hematoloğa yönlendirilmesi açısından önemlidir. Tabii ki sitogenetik analizlerin ilerlemesi prognostik belirteç olarak gelecekteki tedavi sonuçlarına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
2. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2004;363(9403):105-11.
3. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(18): 1764-75
4. Diehl LF, Karnell LH, Menck HRet al. The National Cancer data base report on age, gender, treatment, and outcomes of patient with chronic lymphocytic leukemia. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999; 86:2684-92.
5. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Cancer Care* 2004;13:279-87.
6. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
7. Hamblin TJ. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2007; 3:455-68.
8. Binet JL, Auguier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48:198-206.
9. Demir V, Kahraman S, Katgı A, et al. Kronik Lenfositik Lösemili Hastaların Genel Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *9 Eylül Tıp Dergisi* 2012;26:9-19.

10. Oscier DG, Matutes E, Copplestone A, et al. Atypical lymphocyte morphology: an adverse prognostic factor for disease progression in stage A CLL independent of trisomy 12. *Br J Haematol* 1997; 98:934-9.
11. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood* 1987; 69: 929-36.
12. Montserrat E, and Rozman C. Chronic lymphocytic leukaemia treatment. *Blood Rev* 1993; 7:164-75.
13. Robak T, Bloński JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000; 96: 2723-9.
14. Byrd RRF, Coutre S, Flinn IW, et al: The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Promotes High Response Rate, Durable Remissions, and Is Tolerable in Treatment Naïve (TN) and Relapsed or Refractory (RR) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Patients Including Patients with High-Risk (HR) Disease: New. and Updated Results of 116 Patients in a Phase Ib/II Study. *Blood* 2012; 120: Abstract No.189.
15. O'Brien S et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 48-58.

İLETİŞİM:

Uz. Dr. Gülsüm Akgün ÇAĞLIYAN
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği, İzmir
Tel: 0 232 250 50 50-5231
e-posta: drgulsumakgun@yahoo.com